

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Семенов С.В., Агавердиева Э.А., 2015
УДК: 615.212+615.357].015.4

**ОСОБЕННОСТИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА
ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ И В СОЧЕТАНИИ
С ДИКЛОФЕНАКОМ**

С.В. СЕМЕНОВ, Э.А. АГАВЕРДИЕВА

Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь

ANALGESIC EFFECT OF MELATONIN IN COMBINATION WITH DICLOFENAC

S.V. SEMENOV, E.A. AGAVERDIEVA

Stavropol state medical university, Stavropol

Изучена болеутоляющая активность разных доз гормона мозговой железы эпифиза мелатонина (0,01; 0,1; 0,5; 2,0; 5,0 и 10,0 мг/кг) и ненаркотического анальгетика диклофенака (1,0; 2,0 и 4,0 мг/кг) в тесте горячей пластины. Вызванная мелатонином анальгезия повышалась в вечернее время суток. Учитывая низкую токсичность гормона и его способность потенцировать действие диклофенака, представляется целесообразной более широкая апробация комбинации препаратов в клинической практике.

Ключевые слова: мелатонин, анальгезия, диклофенак.

The analgesic activity of different doses of the pineal gland hormone of melatonin (0,01; 0,1; 0,5; 2,0; 5,0 and 10,0 mg/kg) and non-narcotic analgesic diclofenac (1,0; 2,0 and 4,0 mg/kg) has been studied within the hot plate test. The analgesic effect of melatonin used to increase during the evening hours. In respect that the hormone is low toxic and is able to interact diclofenac, it is perspective to learn the approbation of the medicaments` combination wider in the clinical practice.

Keywords: melatonin, analgesic, diclofenac.

Введение

За последние годы резко возрос интерес к изучению лечебных свойств уникального индоламина – мелатонина (МТ), обла-

дающего многообразием фармакологических возможностей и чрезвычайно низкой токсичностью. Сегодня все чаще появляются указания на его способность ограничивать боле-

вую чувствительность и реакцию на боль. Нестероидные противовоспалительные средства обладают сходными свойствами, однако, во многих случаях вызывают побочные реакции. Отсюда представлялось целесообразным изучить сочетанное действие МТ и диклофенака, как типичного представителя данной группы веществ.

Цель исследования

Сравнительная оценка противоболевого действия различных доз МТ при его изолированном введении, а также в сочетании с диклофенаком.

Материалы и методы исследования

В опытах использовались белые интактные крысы-самцы массой от 180 до 220 г, содержащиеся в обычных лабораторных условиях при свободном доступе к пище и воде. Все эксперименты проводились с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986).

Выполнено три серии опытов на 155 животных. В первой серии изучались анальгетические свойства различных доз МТ и диклофенака. Во второй серии исследовались обезболивающие возможности МТ в утренние (08:00 – 08:20) и дневные (11:00 – 11:20 и 14:00 – 14:20) часы, а также в конце дня (17:00 – 17:20 и 20:00 – 20:20). В третьей серии изучалось сочетанное действие МТ и диклофенака. Использовались растворы мелатонина (препарат Melaxen фирмы Unifarm, США) и диклофенака (фирмы Немofarm, Сербия).

Болевую чувствительность оценивали через 30 минут после внутрибрюшинных инъекций веществ с помощью теста горячей пластины (55°C). Основой критерий оценки – латентное время вертикальной стойки в секундах. Статистическая достоверность ре-

зультатов по сравнению с контролем (введение физиологического раствора) оценивалась с помощью парного t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Первая серия. Влияние различных доз МТ и диклофенака на болевую чувствительность крыс

А. Действие МТ

Изучение действия МТ позволило выявить определенную зависимость между дозой гормона и его влиянием на болевой порог. После инъекции МТ в оптимальной дозе (0,5 мг/кг) отмечен наиболее выраженный и статистически значимый сдвиг латентности вертикальной стойки (на 52%), свидетельствующий о четком повышении порога болевой чувствительности (рис. 1). В дальнейшем как при уменьшении, так и при увеличении дозы МТ наблюдался менее выраженный анальгетический эффект. При использовании самой низкой из изучаемых доз вещества (0,01 мг/кг) анальгезия практически отсутствовала.

Следовательно, в данной ситуации для МТ не характерна прямая зависимость между его дозой и анальгетическим действием.

Б. Эффект диклофенака

Диклофенак успешно ограничивал болевую чувствительность и его эффект нарастал по мере увеличения дозы (рис. 2). При введении 4,0 мг/кг (9.4 ± 0.8 при $p < 0,05$)

наблюдалось достоверное увеличение латентного времени реакции животного на боль до 49%. После инъекции 2,0 мг/кг препарата, отмечалась тенденция к снижению болевой чувствительности животных, но найденная зависимость не оказалась статистически достоверной. Подпороговой оказалась доза 1,0 мг/кг, поскольку диклофенак не оказал обезболивающего эффекта.

Вторая серия. Влияние МТ на болевую чувствительность животных в различное время суток

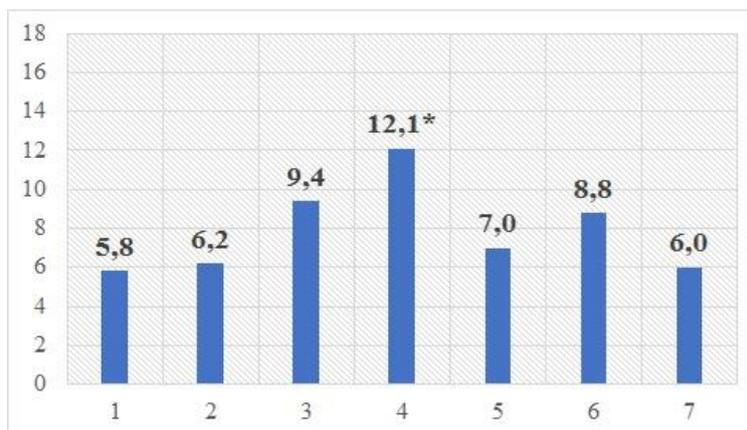


Рис. 1. Влияние различных доз МТ на порог болевой чувствительности у разных групп крыс
 1 – контроль, 2 – 0,01 мг/кг, 3 – 0,1 мг/кг, 4 – 0,5 мг/кг, 5 – 2,0 мг/кг, 6 – 5,0 мг/кг, 7 – 10,0 мг/кг
 * – здесь и далее достоверная разница по сравнению с контролем при $p < 0,05$)

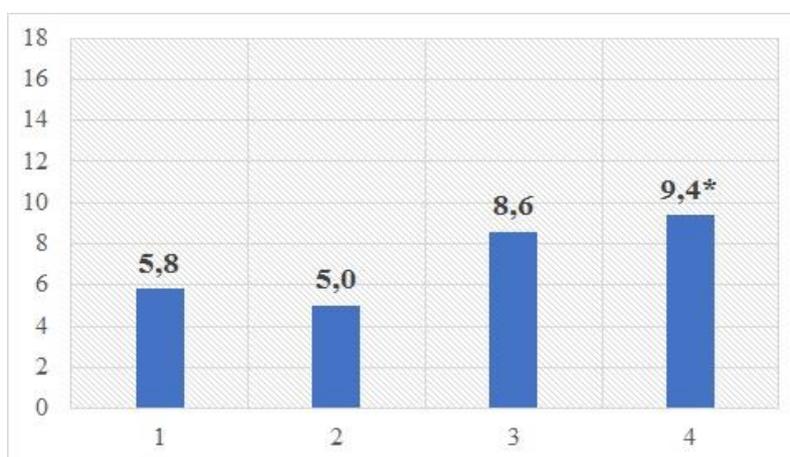


Рис. 2. Влияние различных доз диклофенака на порог болевой чувствительности
 1 – контроль, 2 – 1,0 мг/кг, 3 – 2,0 мг/кг, 4 – 4,0 мг/кг

Учитывая неодинаковую динамику выработки естественного гормона в дневные и ночные часы, потребовалось изучить его действие в разное время суток. Одна и та же доза МТ (0,5 мг/кг) инъецировалась одинаковым по количеству группам животных с 08:00 по 20:00 с интервалом в три часа. Результаты показали (рис. 3), что в конце дня вызванная анальгезия была более выраженной ($p < 0,05$) по сравнению с утренними и дневными часами. В итоге удалось выявить ограниченные по времени «окна» для реакции на гормон. Это послужило основанием

проводить последующие исследования только в вечернее время суток.

Ключевым моментом проведенной работы являлось изучение способности МТ потенцировать анальгетическое действие диклофенака. Как оказалось, в такой ситуации был установлен синергичный эффект. После введения комбинации препаратов зарегистрирован выраженный обезболивающий эффект по сравнению с контролем и их изолированным применением в виде ограничения реакции на боль более, чем в два раза (рис. 4).

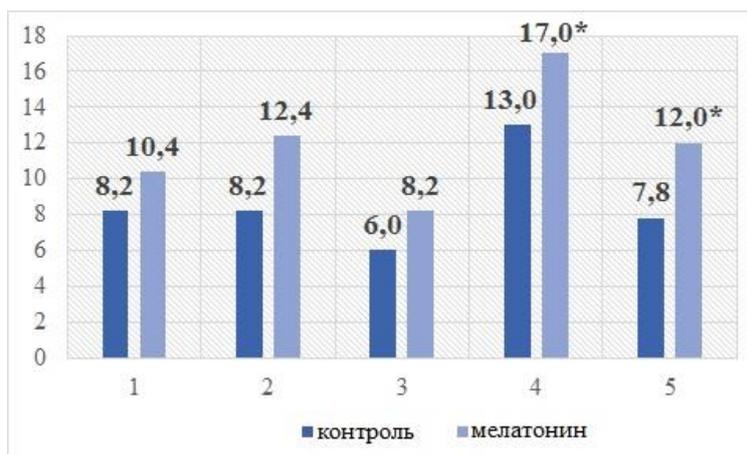


Рис. 3. Влияние МТ (в дозе 0,5 мг/кг) на болевую чувствительность в различное время суток
1 – 08:00-08:20, 2 – 11:00-11:20, 3 – 14:00-14:20, 4 – 17:00-17:20, 5 – 20:00-20:20

МТ повышает порог болевой чувствительности в стандартной дозе (0,5 мг/кг), а диклофенак в дозе 4,0 мг/кг.

Третья серия. Влияние сочетания подпороговых доз МТ и диклофенака на болевую чувствительность крыс.

В вечернее время суток МТ способен

потенцировать действие нестероидных противовоспалительных лекарственных средств на примере диклофенака.

Согласно современным литературным данным, анальгезия, вызванная эпифизарным гормоном, складывается из системных и клеточных механизмов.

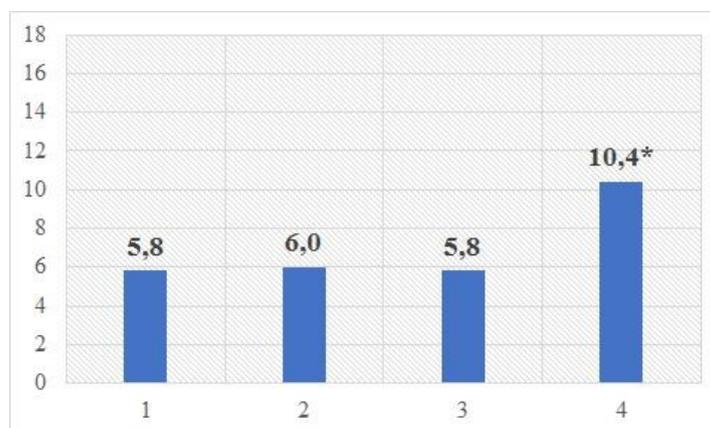


Рис. 4. Влияние сочетания МТ и диклофенака на порог болевой чувствительности
1 – контроль, 2 – 0,01 мг/кг МТ, 3 – 1,0 мг/кг диклофенака,
4 – комбинация МТ и диклофенака в тех же дозах

Системные механизмы действуют на уровне организма в целом и определяются преимущественно хронотропными свойствами МТ. Любая болевая реакция является сильным стрессом, приводящим к дезорганизации биологических ритмов, при этом нарушается суточный периодизм и формируется

расстройство сна. В случае хронической боли неизбежная инсомния превращается в важное патогенетическое звено. Эпифиз, посредством естественного хронобиотика МТ, стабилизирует временную динамику, устраняя при этом возникшую дизритмию и весь комплекс ее проявлений [3, 4, 9].

Реакции стресса, к числу которых относится боль, приводят к повышению возбудимости клеток супрахиазматических ядер гипоталамуса, активность которых как в норме, так и при патологии регулируется эпифизом посредством его основного гормона. В этом случае МТ принимает прямое участие в устранении возникшей дизритмии, а так же лимитирует чрезмерную активность ядер [1, 2, 6].

Усиление опосредованной МТ анальгезии в вечернее время суток можно объяснить, с одной стороны, неравномерным распределением выработки гормона в эпифизе на протяжении суточного цикла, а с другой – циклическим колебанием числа и аффинности центральных и периферических МТ-рецепторов [3, 6].

Клеточный компонент обусловлен влиянием гормона на структуры центральной и периферической нервных систем. При этом ключевое звено противоболевой активности связано с влиянием МТ на спинальные и церебральные механизмы передачи и переработки болевых сигналов, являющихся ведущими в генезе анальгезии [1, 2, 11].

Болеутоляющее действие МТ определяется и периферическими клеточными механизмами. Эпифизарный гормон липофилен и широко распространен по всему организму, в том числе за счет его экстрапинеального синтеза различными клеточными элементами. МТ ограничивает выработку провоспалительных ферментов и медиаторов воспаления, подобных цитокинам и лейкотриенам, воздействуя на процессы программируемой клеточной гибели [3,8]. Важно заметить, что, как и диклофенак, эпифизарный гормон ингибирует, кроме прочего, активность ЦОГ-2. В этой связи подчеркнем, что ЦОГ-2 является точкой приложения в механизме действия изученных препаратов, а синергизм подпороговых доз МТ и диклофена-

ка во многом объясняется действием на одну и ту же мишень. Результатом такого действия является надежная ингибция ферментов, участвующих в цикле распада арахидоновой кислоты и образовании провоспалительных факторов в условиях клеточного повреждения [7, 10].

Выводы

1. МТ наиболее успешно повышал порог болевой чувствительности у крыс в стандартной дозе 0,5 мг/кг, а диклофенак в дозе 4,0 мг/кг. Подпороговыми дозами для противоболевого эффекта оказались 0,01 мг/кг для МТ и 1,0 мг/кг для диклофенака.

2. Наибольшую анальгетическую активность МТ (в стандартной дозе 0,5 мг/кг) проявлял к концу дня.

3. Сочетание подпороговых доз МТ и диклофенака по сравнению с контролем и их изолированным введением достоверно ограничивало болевую чувствительность. Это может послужить основанием для клинических испытаний подобной комбинации.

Литература

1. Арушанян Э.Б. Обезболивающие свойства эпифизарного гормона мелатонина / Э.Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 8. – С. 44-48.

2. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессорной защите мозга / Э.Б. Арушанян // Успехи физиологических наук. – 1996. – № 3. – С. 31-50.

3. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь, 2007. – 400 с.

4. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения / Э.Б. Арушанян // Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия. – 2010. – № 8. – С. 57-62.

5. Арушанян Э.Б. Мелатонин универсальный стабилизатор психической деятельности / Э.Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности. – 2011. – № 6. – С. 645-659.

6. Арушанян Э.Б. Мелатонин: биология, фармакология, клиника: монография / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер. – Ставрополь: АГРУС Ставропольского гос. аграрного университета, 2015. – 396 с.

7. Арушанян Э.Б. Противовоспалительные возможности мелатонина / Э.Б. Арушанян, С.С. Наумов // Клиническая медицина. – 2013. – № 7. – С. 18-22.

8. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров [и др.]. – М.: Медпрактика, 2004. – 307 с.

9. Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии / Я.И. Левин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – С. 1-3.

10. Селезнев Н.Г. Хроматоспектрофотометрический метод определения арбутина в листьях брусники / Н.Г. Селезнев, С.В. Добина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2013. – № 1. – С. 31-35.

11. Функциональная активность гликопротеина-Р при экспериментальных манипуляциях / Е.Н. Якушева [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 74-77.

12. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia / B.L. Storm [et al.] // Arch Intern Med. – 1993. – № 18. – P. 2119-2124.

13. Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation / P.K. Zahn [et al.] // J. Pineal Res. – 2003. – № 1. – P. 24-31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов С.В. – студент 3 курса лечебного факультета Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.
E-mail: Sergey-Semenov@hotmail.com

Агавердиева Э.А. – студентка 2 курса педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.